

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Umanbig 180 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Immunglobulin mot hepatitt B (humant).

	Umanbig 180 IE/1 ml	Umanbig 540 IE/3 ml
Humant protein	100–180 g/l	100–180 g/l
hvorav humant immunglobulin, minst	90 %	90 %
antistoffer mot hepatitt B-antigen (anti-HBs), minst	180 IE/ml 180 IE/hetteglass	180 IE/ml 540 IE/hetteglass

Fordeling av IgG-undergrupper:

IgG₁ 63,7 %

IgG₂ 31,8 %

IgG₃ 3,3 %

IgG₄ 1,2 %

Maksimalt IgA-innhold: 300 mikrog/ml

Framstilt av plasma fra humane donorer.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder opptil 3,9 mg natrium per 1 ml hetteglass og 11,7 mg natrium per 3 ml hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning til intramuskulær bruk.

Væsken er klar og fargeløs eller svakt gul eller lysebrun. Under oppbevaring kan det dannes litt uklarhet eller en liten mengde partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Forebygging av reinfeksjon med hepatitt B-virus etter levertransplantasjon grunnet hepatitt B-indusert leversvikt.

Samtidig bruk av adekvate antivirale midler bør vurderes, hvis relevant, som standardprofylakse mot reinfeksjon med hepatitt B.

- Immunprofylakse mot hepatitt B:
 - ved utilsiktet eksponering hos ikke-immuniserte personer (inkludert personer med ufullstendig eller ukjent vaksineringsstatus)
 - hos hemodialysepasienter, inntil effekt av vaksinerings foreligger
 - hos nyfødte med mødre som er bærere av hepatitt B-virus

- hos personer som ikke har vist immunrespons (ikke målbare hepatitt B-antistoffer) etter vaksinerings, hvor kontinuerlig forebygging er nødvendig som følge av kontinuerlig risiko for å bli infisert med hepatitt B.

Det bør tas hensyn nasjonale retningslinjer for riktig bruk av humant immunglobulin mot hepatitt B til intramuskulær bruk.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av reinfeksjon med hepatitt B-virus etter levertransplantasjon grunnet hepatitt B-indusert leversvikt

Hos voksne

Den foreslåtte doseringen er 2160 IE intramuskulært hver 15. dag i perioden etter transplantasjon, unntatt den første uken. Denne doseringen skal endres ved langtidsbehandling for å opprettholde et serumnivå av antistoffer mot HBsAg over 100 IE/l hos HBV-DNA-negative pasienter og over 500 IE/l hos HBV-DNA-positive pasienter.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data for effekt i den pediatriske populasjonen for denne indikasjonen.

Immunprofylakse mot hepatitt B

- Forebygging av hepatitt B ved utilsiktet eksponering hos ikke-immuniserte personer:
minst 500 IE, avhengig av eksponeringsintensitet, så snart som mulig etter eksponering, og helst innen 24–72 timer
- Immunprofylakse mot hepatitt B hos hemodialysepasienter:
8-12 IE/kg, maksimalt 500 IE, annenhver måned frem til serokonvertering etter vaksinerings
- Forebygging av hepatitt B hos nyfødte, med mødre som er bærere av hepatitt B-virus, ved fødsel eller så snart som mulig etter fødsel:
30-100 IE/kg, det kan være nødvendig å gjenta administrering av immunglobulin mot hepatitt B frem til serokonvertering etter vaksinerings

I alle disse situasjonene er vaksinerings mot hepatitt B-virus sterkt anbefalt. Første vaksinedose kan injiseres samme dag som humant immunglobulin mot hepatitt B, men på et annet injeksjonssted.

Hos personer som ikke har vist immunrespons (ikke målbare hepatitt B-antistoffer) etter vaksinerings, hvor kontinuerlig forebygging er nødvendig, kan det vurderes å gi 500 IE til voksne og 8 IE/kg til barn annenhver måned. Laveste beskyttende antistofftiter anses å være 10 mIE/ml.

Det bør også tas hensyn til anbefalinger i nasjonale retningslinjer vedrørende dosering og doseringsregimer for humant immunglobulin mot hepatitt B til intramuskulær bruk.

Administrasjonsmåte

Umanbig skal gis intramuskulært.

Ved behov for et stort volum (>2 ml til barn eller >5 ml til voksne) anbefales det å gi dette fordelt på flere doser på forskjellige injeksjonssteder.

Ved behov for samtidig vaksinerings bør immunglobulinet og vaksinen administreres på to forskjellige injeksjonssteder.

Merk: Påse at kanylen ikke har penetrert en blodåre før legemidlet administreres.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (humane immunglobuliner) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Umanbig skal ikke gis intravaskulært.

Umanbig skal heller ikke administreres intramuskulært ved alvorlig trombocytopeni eller andre blødningsforstyrrelser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Sørg for at Umanbig ikke gis i en blodåre, på grunn av risikoen for sjokk.

Dersom mottaker er bærer av HBsAg, vil administrasjon av dette legemidlet ikke ha noen effekt.

Overfølsomhet

Rene overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne.

Umanbig inneholder en liten mengde IgA. Individer med IgA-mangel har potensiale til å utvikle IgA-antistoffer og kan derfor få anafylaktiske reaksjoner etter administrasjon av blodkomponenter inneholdende IgA. Legen må derfor veie fordelene ved behandling med Umanbig mot potensiell risiko for overfølsomhetsreaksjoner.

I sjeldne tilfeller kan humant immunglobulin mot hepatitt B indusere blodtrykksfall med anafylaktisk reaksjon, også hos pasienter som har tolerert tidligere behandling med humane immunglobuliner

Pasienter skal informeres om de første symptomene på overfølsomhetsreaksjoner, slik som urtikaria, generalisert urtikaria, følelse av trykk i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi. Behandling avhenger av type bivirkning og alvorlighetsgrad.

Mistanke om allergiske eller anafylaktiske reaksjoner krever umiddelbar seponering av injeksjonen. Ved sjokk skal standard medisinsk sjokkbehandling iverksettes.

Tromboembolisme

Arterielle og venøse tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, dyp venetrombose og lungeemboli, er forbundet med bruk av immunglobuliner. Selv om ingen tromboemboliske hendelser er observert for Umanbig, skal pasienter hydreres tilstrekkelig før bruk av immunglobuliner. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med preeksisterende risikofaktorer for trombotiske hendelser (slik som hypertensjon, diabetes mellitus og tidligere karsykdom eller trombotiske episoder, pasienter med ervervede eller nedarvede trombofile sykdommer, pasienter som er immobile i lengre perioder, pasienter med alvorlig hypovolemi, pasienter med sykdommer som øker blodviskositeten). Pasienter skal informeres om de første symptomene på tromboemboliske hendelser, inkludert kortpustethet, smerter og hevelser i armer eller bein, fokale nevrologiske mangler og brystmerter, og skal rådes til å kontakte lege øyeblikkelig hvis det oppstår symptomer.

Viktig informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder opptil 3,9 mg natrium per 1 ml hetteglass og opptil 11,7 ml natrium per 3 ml hetteglass. Dette tilsvarer henholdsvis 0,19 % og 0,58 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Påvirkning på serologisk testing

Etter injeksjon av immunglobulin kan en forbigående økning i ulike passivt overførte antistoffer i pasientens blod medføre falske positive resultater ved serologisk testing.

Passiv overføring av antistoffer mot erytrocyttantigener, f.eks. A, B, D, kan påvirke visse serologiske tester for antistoffer bundet til røde blodceller, f.eks. antiglobulintesten (Coombs test).

Overførbare agens

Vanlige tiltak til forebygging av at infeksjoner overføres som følge av bruk av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma omfatter utvelgelse av donorer, kontroll av enkeltdonasjoner og plasmapooler for spesifikke infeksjonsmarkører og bruk av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus.

Til tross for dette kan ikke faren for overføring av infeksjøs agens utelukkes helt ved bruk av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente eller nye virus samt andre patogener.

Tiltakene som brukes anses effektive mot kappekledd virus, som humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV), og det ikke-kappekledd hepatitt A-viruset (HAV). Tiltakene kan ha begrenset effekt mot ikke-kappekledd virus, som parvovirus B19. Det foreligger overbevisende klinisk erfaring som viser at hepatitt A og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antas også at antistoffinnholdet bidrar vesentlig til virussikkerheten. Det anbefales sterkt at legemidlets navn og produksjonsnummer registreres hver gang Umanbig gis til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og legemidlets produksjonsnummer.

Pediatrik populasjon

Ingen spesifikke tiltak eller overvåking er nødvendig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende, svekkede virusvaksiner

Administrering av immunglobulin kan påvirke utviklingen av immunrespons mot levende, svekkede virusvaksiner, som rubella, kuma, meslinger og varicella, i en periode på inntil 3 måneder. Etter administrering av dette legemidlet skal det gå minst 3 måneder før vaksiner med levende, svekkede virusvaksiner.

Humant immunglobulin mot hepatitt B skal administreres tre til fire uker etter vaksiner med en slik levende, svekket virusvaksine. Dersom administrering av humant immunglobulin mot hepatitt B er nødvendig før tre til fire uker etter vaksiner, skal revaksiner foretas tre måneder etter administrering av humant immunglobulin mot hepatitt B.

Pediatrik populasjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført i den pediatrike populasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Legemidlets sikkerhet ved bruk hos gravide kvinner har ikke blitt klarlagt i kontrollerte kliniske studier, og legemidlet skal derfor brukes med forsiktighet hos gravide kvinner. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke er noen grunn til å forvente skadelige effekter på svangerskapsforløpet eller helsen til fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming

Legemidlets sikkerhet ved bruk hos kvinner som ammer har ikke blitt klarlagt i kontrollerte kliniske studier, og det skal derfor brukes med forsiktighet til kvinner som ammer. Immunglobuliner utskilles i morsmelk og kan bidra til å beskytte det nyfødte barnet mot patogener som overføres via slimhinnene.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke er grunn til å forvente skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Umanbig har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som får bivirkninger under behandling, bør vente til disse har gått over før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Som med alle humane normale immunglobuliner som administreres intramuskulært kan følgende reaksjoner forekomme av og til: Bivirkninger som frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderat smerte i nedre del av ryggen. I sjeldne tilfeller kan humane normale immunglobuliner forårsake plutselig blodtrykksfall og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har vist overfølsomhet ved tidligere administrering.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet: Hevelse, sårhet, rødhet, indurasjon, lokal varmfølelse, kløe, blåmerker og utslett kan oppstå hyppig.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA organklasser (SOC) og foretrukne betegnelser og inkluderer bivirkninger som oppstår ved bruk av humant immunglobulin mot hepatitt B til intramuskulær bruk.

Frekvenser er evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Det foreligger ingen robuste data vedrørende frekvens av bivirkninger i kliniske studier.

Følgende data er i henhold til sikkerhetsprofilen for humant immunglobulin mot hepatitt B til intramuskulær bruk, og er bekreftet fra erfaring etter markedsføring. Da rapportering av bivirkninger etter markedsføring er frivillig og er fra en populasjon med ukjent størrelse, er det ikke mulig å anslå frekvensen på disse bivirkningene.

MedDRA organklasser (SOC)	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet, anafylaktisk sjokk	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Takykardi	Ikke kjent
Karsykdommer	Hypotensjon	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Ikke kjent
	Oppkast	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Hudreaksjon, erytem, pruritus	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, skjelett og bindevev	Artralgi	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, sykdomsfølelse, frysninger	Ikke kjent
	På injeksjonsstedet: smerter	Mindre vanlige
	På injeksjonsstedet: hevelser, erytem, indurasjon, varmfølelse, pruritus, utslett	Ikke kjent

For sikkerhet med hensyn til overførbare agens, se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Selv om det ikke foreligger noen spesifikke data vedrørende den pediatriske populasjonen, så forventes det at frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger er den samme hos barn som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Følger av overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunglobuliner, immunglobulin mot hepatitt B, ATC-kode: J06BB04

Humant immunglobulin mot hepatitt B inneholder hovedsakelig immunglobulin G (IgG), med spesielt høyt innhold av antistoffer mot hepatitt B-virusoverflateantigen (HBs).

En studie gjennomført hos HBsAg-negative forsøkspersoner levertransplantert etter infeksjon med HBV, viste effekt av Umanbig med hensyn til å opprettholde nivået av HBsAb over 100 IE/l. I denne studien ble Umanbig administrert i doser på 2000/2160 IE (avhengig av pakningsstørrelse), hver 15. dag i en periode på seks måneder.

Gjennomsnittlig nivå av HBsAb målt før hver av de 12 administrasjonene, var høyere enn anslått grenseverdi (390 IE/l ved konsentrasjon 334 IE/ml, med laveste nivå på 109 IE/l, og 403 IE/l ved konsentrasjon 180 IE/ml med laveste nivå på 106 IE/l).

Pediatrisk populasjon

Publiserte data relatert til studier av effekt og sikkerhet har ikke vist store forskjeller mellom voksne og barn med samme sykdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Humant immunglobulin mot hepatitt B til intramuskulær bruk er biotilgjengelig i mottakerens sirkulasjon etter en forsinkelse på 2-3 dager.

Humant immunglobulin mot hepatitt B har en halveringstid på ca. 3–4 uker. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient.

IgG og IgG-komplekser brytes ned i det retikuloendoteliale system.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Immunglobuliner er vanlige bestanddeler i kroppen hos mennesker. Da administrasjon av immunglobuliner i dyrestudier kan medføre dannelse av antistoffer, er prekliniske sikkerhetsdata begrensede. Begrensede dyrestudier har imidlertid ikke vist noen spesiell fare for mennesker basert på studier av akutt og subakutt toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Glysin

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter anbrudd av beholderen skal legemidlet administreres umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Et hetteglass av type I-glass med type I-propp av en elastomer av halobutylgummi, egnet til perforering.

- Hetteglass med 1 ml oppløsning inneholdende 180 IE
- Hetteglass med 3 ml oppløsning inneholdende 540 IE

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparatet skal oppnå rom- eller kroppstemperatur før bruk.

Fjern beskyttelsen midt på gummiproppen og trekk opp oppløsningen med en injeksjonssprøyte. Bytt nål og injiser. Etter at oppløsningen er trukket opp i sprøyten fra beholderen skal legemidlet brukes umiddelbart.

Fargen kan variere fra fargeløs til svakt gul eller lysebrun. Bruk ikke oppløsninger som er uklare eller har utfellinger.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11421

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.02.2019

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

26.08.2020